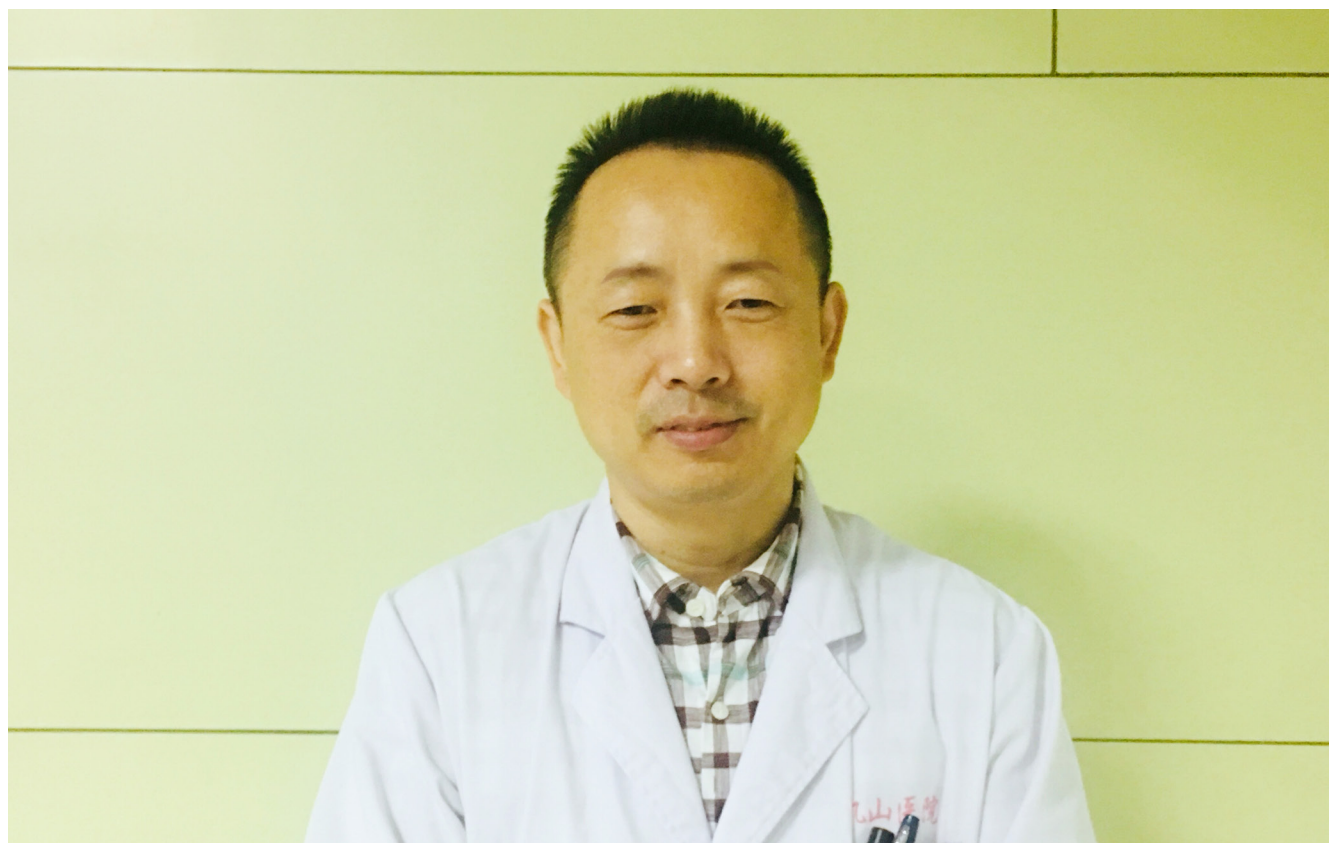


# 世界华人消化杂志®

**WORLD CHINESE  
JOURNAL OF DIGESTOLOGY**

**Shijie Huaren Xiaohua Zazhi**

**2021 年 2 月 8 日      第 29 卷      第 3 期      (Volume 29 Number 3)**



**3 / 2021**

ISSN 1009-3079



9 771009 307056

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议、开放获取和在线出版的学术刊物。本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊域出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录。



### 述评

- 105 湖北“肺炎1号”方治疗新型冠状病毒肺炎的肠道微生态机制探讨  
袁榛, 舒兰, 谭周进
- 110 结直肠癌肝转移的外科治疗  
吴香安, 石岳, 杜顺达

### 基础研究

- 116 *CMTM3*在胃癌中的表达及其生物学功能研究  
李爱云, 吴玉秀, 郜娜, 张建光, 孟薇

### 临床研究

- 125 lncRNA HOTAIR在食管鳞癌患者血清中的表达及其意义  
达春丽, 刘凯, 孙伟
- 131 思连康联合艾司奥美拉唑钠治疗幽门螺杆菌相关性胃炎疗效及对NF- $\kappa$ B炎症信号通路的影响  
黄龙武, 李雷
- 138 品管圈在肝癌介入手术患者护理中应用效果的Meta分析  
楼婷婷

### 文献综述

- 146 饮食疗法通过肠道菌群治疗溃疡性结肠炎的机制研究进展  
刘畅, 吴慧, 范恒

### 病例报告

- 152 急性A型主动脉夹层并发肠系膜灌注不良综合征1例  
柴琳, 王玥, 范阜东, 王东进

消 息

- 109 《世界华人消化杂志》2011年开始不再收取审稿费  
124 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标  
158 《肠道微生物与消化系统疾病》书讯

封面故事

杨江华, 博士, 教授, 主任医师, 皖南医学院第一附属医院(弋矶山医院)感染性疾病科. 主要从事传染病(新发传染病, 病毒性肝炎, 血吸虫病及结核病)以及肝病相关的基础研究与临床工作. 在血吸虫病方面, 研究血吸虫病肝纤维化的免疫发病机制; 血吸虫病肠癌与单纯肠癌的临床与病理差异, 肝脏巨噬细胞参与血吸虫病肝纤维化及肠癌的发生. 在结核病方面, 报道联合多种肿瘤标记物检测有助于结核病合并2型糖尿病的诊断; 建立免疫荧光剂免疫磁珠法诊断结核分枝杆菌感染. 阿司匹林提高肺结核病合并2型糖尿病的抗结核的疗效等.

本期责任人

编务 王栋梅; 送审编辑 张晗; 组版编辑 张砚梁; 英文编辑 王天奇;  
形式规范审核编辑部主任 李香; 最终清样审核总编辑 马连生

世界华人消化杂志

Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

吴阶平 题写封面刊名

陈可冀 题写版权刊名

(半月刊)

创 刊 1993-01-15

改 刊 1998-01-25

出 版 2021-02-08

原刊名 新消化病学杂志

期刊名称

世界华人消化杂志

国际标准连续出版物号

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

主编

党双锁, 教授, 710004, 陕西省西安市, 西安交通大学医学院第二附属医院感染科

江学良, 教授, 250031, 山东省济南市, 中国人民解放军济南军区总医院消化科

刘占举, 教授, 200072, 上海市, 同济大学附属第十人民医院消化内科

吕宾, 教授, 310006, 浙江省杭州市, 浙江中医药大学附属医院(浙江省中医院)消化科

马大烈, 教授, 200433, 上海市, 中国人民解放军第二军医大学附属长海医院病理科

王俊平, 教授, 030001, 山西省太原市, 山西省人民医院消化科

王小众, 教授, 350001, 福建省福州市, 福建医科大学附属协和医院消化内科

姚登福, 教授, 226001, 江苏省南通市, 南通大学附属医院临床医学研究中心

张宗明, 教授, 100073, 北京市, 首都医科大学北京电力医院普外科

编辑委员会

编辑委员会成员在线名单, 详见:

<https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

编辑部

王金磊, 主任

《世界华人消化杂志》编辑部

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wcjd@wjgnet.com](mailto:wcjd@wjgnet.com)

<http://www.wjgnet.com>

出版

百世登出版集团有限公司

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,

CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

制作

北京百世登生物医学科技有限公司  
100025, 北京市朝阳区东四环中路  
62号, 远洋国际中心D座903室  
电话: +86-10-85381892

《世界华人消化杂志》是一本高质量的同行评议, 开放获取和在线出版的学术刊物. 本刊被国际检索系统《化学文摘(Chemical Abstracts, CA)》、《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica, EM)》、《文摘杂志(Abstract Journal, AJ)》、Scopus、中国知网《中国期刊全文数据库(CNKI)》、《中文科技期刊数据库(CSTJ)》和《超星期刊出版平台(Superstar Journals Database)》数据库收录.

《世界华人消化杂志》正式开通了在线办公系统(<https://www.baishideng.com>), 所有办公流程一律可以在线进行, 包括投稿、审稿、编辑、审读, 以及作者、读者和编者之间的信息反馈交流.

特别声明

本刊刊出的所有文章不代表本刊编辑部和本刊编委会的观点, 除非特别声明. 本刊如有印装质量问题, 请向本刊编辑部调换.

定价

每期136.00元 全年24期3264.00元

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.



Contents

Volume 29 Number 3 February 8, 2021

EDITORIAL

- 105 Mechanism of Hubei "Pneumonia No. 1" decoction for treatment of COVID-19 with regard to intestinal microecology  
*Yuan Z, Shu L, Tan ZJ*
- 110 Surgical treatment of colorectal liver metastasis  
*Wu XA, Shi Y, Du SD*

BASIC RESEARCH

- 116 Expression and biological function of *CMTM3* in gastric cancer  
*Li AY, Wu YX, Gao N, Zhang JG, Meng W*

CLINICAL RESEARCH

- 125 Significance of expression of lncRNA HOTAIR in serum of patients with esophageal squamous cell carcinoma  
*Da CL, Liu K, Sun W*
- 131 Siliankang combined with esomeprazole sodium for treatment of *Helicobacter pylori*-associated gastritis: Efficacy and influence on NF- $\kappa$ B signaling pathway  
*Huang LW, Li L*
- 138 Meta-analysis of effects of quality control circle activities in nursing care of patients with liver cancer undergoing interventional operation  
*Lou TT*

REVIEW

- 146 Progress in understanding of mechanism of dietary therapy for ulcerative colitis with regard to intestinal microbiota  
*Liu C, Wu H, Fan H*

CASE REPORT

- 152 Acute type A aortic dissection with mesenteric malperfusion syndrome: A case report  
*Chai L, Wang Y, Fan FD, Wang DJ*

## Contents

*World Chinese Journal of Digestology*  
Volume 29 Number 3 February 8, 2021

### COVER

Editorial Board Member of *World Chinese Journal of Digestology*, Jiang-Hua Yang, PhD, Professor, Chief Physician, Department of Infectious Diseases, Yijishan Hospital of Wannan Medical College, No. 2 Zheshan West Road, Wuhu 241001, Anhui Province, China

### Indexed/Abstracted by

Chemical Abstracts, EMBASE/Excerpta Medica, Abstract Journals, Scopus, CNKI, CSTJ and Superstar Journals Database.

### RESPONSIBLE EDITORS FOR THIS ISSUE

Assistant Editor: *Dong-Mei Wang* Review Editor: *Han Zhang*  
Production Editor: *Yan-Liang Zhang* English Language Editor: *Tian-Qi Wang*  
Proof Editor: *Xiang Li* Layout Reviewer: *Lian-Sheng Ma*

### Shijie Huaren Xiaohua Zazhi

**Founded** on January 15, 1993

**Renamed** on January 25, 1998

**Publication date** February 8, 2021

#### NAME OF JOURNAL

*World Chinese Journal of Digestology*

#### ISSN

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online)

#### EDITOR-IN-CHIEF

**Shuang-Suo Dang, Professor**, Department of Infectious Diseases, the Second Affiliated Hospital of Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi Province, China

**Xue-Liang Jiang, Professor**, Department of Gastroenterology, General Hospital of Jinan Military Command of Chinese PLA, Jinan 250031, Shandong Province, China

**Zhan-Ju Liu, Professor**, Department of Gastroenterology, Shanghai Tenth People's Hospital, Tongji University, Shanghai 200072, China

**Bin Lv, Professor**, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, Zhejiang Province, China

**Da-Lie Ma, Professor**, Department of Pathology, Changhai Hospital, the Second Military Medical University of Chinese PLA, Shanghai 200433, China

**Jun-Ping Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, People's Hospital of Shanxi,

Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

**Xiao-Zhong Wang, Professor**, Department of Gastroenterology, Union Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, Fujian Province, China

**Deng-Fu Yao, Professor**, Clinical Research Center, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

**Zong-Ming Zhang, Professor**, Department of General Surgery, Beijing Electric Power Hospital, Capital Medical University, Beijing 100073, China

#### EDITORIAL BOARD MEMBERS

All editorial board members resources online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/editorialboard.htm>

#### EDITORIAL OFFICE

Jin-Lei Wang, Director

*World Chinese Journal of Digestology*

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [wjcd@wjgnet.com](mailto:wjcd@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

#### PUBLISHER

Baishideng Publishing Group Inc

7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA

Telephone: +1-925-3991568

E-mail: [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)

<https://www.wjgnet.com>

### PRODUCTION CENTER

Beijing Baishideng BioMed Scientific Co., Limited Room 903, Building D, Ocean International Center, No. 62 Dongsihuan Zhonglu, Chaoyang District, Beijing 100025, China  
Telephone: +86-10-85381892

### PRINT SUBSCRIPTION

RMB 136 Yuan for each issue

RMB 3264 Yuan for one year

### COPYRIGHT

© 2021 Baishideng Publishing Group Inc. Articles published by this open access journal are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-commercial License, which permits use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non commercial and is otherwise in compliance with the license.

### SPECIAL STATEMENT

All articles published in journals owned by the Baishideng Publishing Group (BPG) represent the views and opinions of their authors, but not the views, opinions or policies of the BPG, except where otherwise explicitly indicated.

### INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Full instructions are available online at <https://www.wjgnet.com/1009-3079/Nav/36>. If you do not have web access, please contact the editorial office.

## CMTM3在胃癌中的表达及其生物学功能研究

李爱云, 吴玉秀, 郜娜, 张建光, 孟薇

李爱云, 吴玉秀, 郜娜, 张建光, 武警特色医学中心检验科 天津市 300162

孟薇, 天津市东丽区东丽医院检验科 天津市 300300

李爱云, 初级检验师, 主要从事临床检验工作.

**作者贡献分布:** 此论文由李爱云与孟薇设计; 研究由李爱云、吴玉秀、张建光及孟薇合作完成; 生物信息学数据分析李爱云与郜娜完成; 论文撰写由李爱云与孟薇完成.

**通讯作者:** 孟薇, 中级检验师, 300300, 天津市东丽区津塘公路外环线立交桥东侧, 天津市东丽区东丽医院. d494mmm@163.com

收稿日期: 2020-11-12

修回日期: 2020-11-30

接受日期: 2020-12-21

在线出版日期: 2021-02-08

### Expression and biological function of CMTM3 in gastric cancer

Ai-Yun Li, Yu-Xiu Wu, Na Gao, Jian-Guang Zhang, Wei Meng

**Ai-Yun Li, Yu-Xiu Wu, Na Gao, Jian-Guang Zhang,**  
Department of Clinical Laboratory, Medical Center of Armed Police Force, Tianjin 300162, China

**Wei Meng,** Department of Clinical Laboratory, Dongli Hospital, Tianjin 300300, China

**Corresponding author:** Wei Meng, Laboratorian, Dongli Hospital, Dongli District, Tianjin 300300, China. d494mmm@163.com

Received: 2020-11-12

Revised: 2020-11-30

Accepted: 2020-12-21

Published online: 2021-02-08

### Abstract

#### BACKGROUND

Gastric cancer (GC) is one of the most common malignant tumors in the digestive system with a poor prognosis.

The 5-year survival rate of patients with advanced stage GC is low, and most patients have locally advanced or metastatic disease when initially diagnosed, and have therefore lost the opportunity of surgery. The exact molecular mechanism of GC is still unclear.

#### AIM

To investigate the expression, biological function, and potential molecular regulatory mechanism of CMTM3 gene in GC by bioinformatics analysis and cellular experiments.

#### METHODS

The differential expression of CMTM3 gene was analyzed in GEO and TCGA databases, and the relationship between CMTM3 gene expression and the prognosis of GC patients was compared. The expression of CMTM3 gene was compared between normal gastric epithelial cells (GES-1) and several GC cell lines (HGC-27, BGC-823, and MKN45). After transfection of exogenous small interfering RNA (sh-CMTM3-1) into MKN45 cells, cell proliferation and migration were evaluated by MTT assay and scratch test. The differentially expressed microRNA profiles in GC tissues and normal gastric tissues were screened from the GEO database, and the upstream target gene miR-125b-5p of CMTM3 was predicted according to the microRNA online prediction software TargetScan. The expression levels of CMTM3 and miR-125b-5p were detected by qPCR in 15 patients with GC at our hospital. Double luciferase reporter assay was performed to verify the relationship between miR-125b-5p and CMTM3 targeted regulation. The proliferation and migration of MKN45 cells were evaluated by transfection of exogenous miR-125b-5p-mimic.

#### RESULTS

The expression of CMTM3 mRNA in GC tissues was significantly higher than that in adjacent normal gastric

tissues ( $P < 0.05$ ). The overall survival (OS) and disease free survival (DFS) of GC patients with high expression of *CMTM3* gene were lower than those of patients with low expression of *CMTM3*. Exogenous small interfering RNA (sh-cmtm3-1) significantly down-regulated the expression of *CMTM3* gene in MKN45 GC cells ( $P < 0.05$ ). After sh-*CMTM3*-1-mediated down-regulation of the expression of *CMTM3* gene in MKN45 GC cells, cell migration and proliferation were significantly reduced ( $P < 0.05$ ). The upstream target gene miR-125b-5p of *CMTM3* was screened. The expression level of miR-125b-5p in normal gastric mucosa cell line GES-1 was significantly higher than that in GC cell lines ( $P < 0.05$ ). The expression level of miR-125b-5p in GC tissues was significantly lower than that in adjacent normal tissues ( $P < 0.05$ ). The expression level of *CMTM3* gene in GC tissues was significantly higher than that in adjacent tissues ( $P < 0.05$ ). There was a negative correlation between the expression of *CMTM3* and miR-125b-5p in GC ( $r_{\text{pearson}} = -0.58, P < 0.05$ ). In MKN45 cells, miR-125b-5p significantly down-regulated the expression of *CMTM3* gene ( $P < 0.05$ ). Double luciferase reporter assay showed that miR-125b-5p gene can bind the 3'-untranslated region of *CMTM3* gene. After transfection of miR-125b-5p-mimic to down-regulate the expression of *CMTM3*, the proliferation and migration of GC MKN45 cells were significantly decreased ( $P < 0.05$ ).

## CONCLUSION

MiR-125b-5p regulates the expression of *CMTM3* gene and affects the proliferation and migration of GC. *CMTM3* is expected to become a molecular marker and potential therapeutic target for GC.

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Key Words:** Gastric cancer; miR-125b-5p; *CMTM3* gene; Prognosis; Biological function

**Citation:** Li AY, Wu YX, Gao N, Zhang JG, Meng W. Expression and biological function of *CMTM3* in gastric cancer. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2021; 29(3): 116-124

URL: <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/116.htm>

DOI: <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i3.116>

## 摘要

### 背景

胃癌(gastric cancer, GC)是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 预后较差。晚期患者5年生存率低, 同时大部分患者发现时已发展为远处转移的晚期或局部晚期, 丧失了手术机会。然而, GC发生发展及侵袭转移的确切分子机制仍不完全明晰。

### 目的

在本研究中, 我们采用生物信息分析结合细胞实验

方法探讨*CMTM3*基因在GC中的表达、生物学功能及其潜在的分子调控机制。

## 方法

首先在GEO和TCGA数据库中分析*CMTM3*基因的差异表达情况, 并比较*CMTM3*基因高低表达与GC患者预后的关系。在正常胃上皮细胞(GES-1)和多个GC细胞系(HGC-27, BGC-823和MKN45)中比较*CMTM3*基因的表达情况。在MKN45细胞中转染外源性小干扰RNA(sh-*CMTM3*-1)下调细胞中*CMTM3*基因表达后, 采用MTT实验和划痕实验, 评价下调前后细胞增殖和迁移能力有无改变。GEO数据库中筛选GC组织 vs 胃正常组织中差异表达的microRNA谱, 并根据microRNA在线预测软件Targetscan预测*CMTM3*上游靶基因miR-125b-5p。选取我院收治的15例GC患者, 采用q-PCR方法检测癌组织和癌旁组织中*CMTM3*和miR-125b-5p表达水平。双荧光素酶报告实验验证miR-125b-5p与*CMTM3*靶向调控关系。转染外源性miR-125b-5p-mimic, 评价MKN45细胞增殖和迁移能力的变化。

## 结果

在GC患者, 癌组织中的*CMTM3*基因mRNA表达水平明显高于癌旁正常胃组织( $P < 0.05$ )。 *CMTM3*基因高表达GC患者总生存(overall survival, OS)和无疾病进展生存(disease free survival, DFS)均低于低表达患者。外源性小干扰RNA(sh-*CMTM3*-1)可显著下调MKN45 GC细胞中*CMTM3*基因表达( $P < 0.05$ )。 sh-*CMTM3*-1下调MKN45 GC细胞中*CMTM3*基因表达后, 细胞的迁移能力明显减低( $P < 0.05$ )。 MTT实验显示, sh-*CMTM3*-1下调*CMTM3*表达后, MKN45 GC细胞增殖能力明显下降( $P < 0.05$ )。 筛选出*CMTM3*上游靶基因miR-125b-5p。 miR-125b-5p在正常胃黏膜细胞系中表达水平明显高于GC细胞系( $P < 0.05$ ), GC患者癌组织中miR-125b-5p表达水平明显低于癌旁正常组织( $P < 0.05$ )。 *CMTM3*基因在GC组织中的表达水平明显高于癌旁组织( $P < 0.05$ )。 GC组织中*CMTM3*与miR-125b-5p表达呈负相关( $r_{\text{pearson}} = -0.58, P < 0.05$ )。 MKN45细胞中, miR-125b-5p可显著下调*CMTM3*基因表达( $P < 0.05$ )。 双荧光素酶报告实验显示miR-125b-5p基因与*CMTM3*基因3'UTR靶向结合。 转染miR-125b-5p-mimic下调*CMTM3*表达后GC MKN45细胞增殖能力和迁移能力明显减低( $P < 0.05$ )。

## 结论

miR-125b-5p靶向调控*CMTM3*基因表达影响GC增殖和迁移能力, 并有望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点。

© The Author(s) 2021. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**关键词:** 胃癌; miR-125b-5P; *CMTM3*基因; 预后; 生物学功能

**核心提要:** *CMTM3*基因在胃癌(gastric cancer, GC)中高表达, 并与GC患者的预后有关. miR-125b-5P可靶向抑制*CMTM3*的表达, 并影响MKN45 GC细胞的增殖和迁移. miR-125b-5P和*CMTM3*相关信号通路在GC增殖和迁移中发挥重要作用, 并有望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点.

**文献来源:** 李爱云, 吴玉秀, 郜娜, 张建光, 孟薇. *CMTM3*在胃癌中的表达及其生物学功能研究. 世界华人消化杂志 2021; 29(3): 116-124

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1009-3079/full/v29/i3/116.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v29.i3.116>

## 0 引言

在全球范围内, 胃癌(gastric cancer, GC)在男性是第3大常见恶性肿瘤, 发病率仅次于肺癌、结直肠癌占有肿瘤患者病例数的7%和死亡人数的9%<sup>[1]</sup>. 2018年, GC新发103万人, 造成78.3万人死亡. 20世纪30年代以前, 在世界大部分地区, 包括大多数西方发达国家, GC是最常见的死亡原因<sup>[2]</sup>. 然而, 近1个世纪以来, 世界上许多地区的GC发病率和死亡率都在下降. 其原因可能与食品保鲜方法的改进以及食用较少的腌制食品有关. 然而目前, GC在东亚尤其是我国和日本等国家仍为常见的恶性肿瘤<sup>[3-5]</sup>.

GC整体预后较差, 晚期患者5年生存率低. 大部分患者发现时已发展远处转移的晚期或局部晚期, 丧失了手术机会<sup>[6]</sup>. 然而, GC发生发展及侵袭转移的确切分子机制仍不完全明晰. 近年来随着分子生物学技术的不断进步及大数据分析的不断发展, GC研究尤其是相关信号通路在其表型中的相关性取得了长足的进步.

*CMTM*为趋化素样因子家族(CKLFS), 是一个新基因家族<sup>[7]</sup>. *CMTM3*是趋化素样因子家族主要成员, 在多种人体恶性肿瘤中呈现差异表达, 并与细胞的恶性表型有关. 但其上游靶基因及其相关分子调控机制并不十分清楚. 在本研究中, 我们采用生物信息分析结合细胞实验方法探讨*CMTM3*基因在GC中的表达、生物学功能及其潜在的分子调控机制.

## 1 材料和方法

### 1.1 材料

1.1.1 细胞系和组织标本: 正常胃上皮细胞(GES-1)和多个GC细胞系(HGC-27, BGC-823和MKN45)购自中国科学院上海生科院细胞资源中心. 选取我院手术治疗的15例GC患者, 术中留取患者癌组织和癌旁正常组

组织标本后立即置入液氮中迅速冷冻, 然后转移到-80 °C冰箱中保存. 组织标本获取经我院医学伦理委员会及家属知情同意.

1.1.2 仪器与设备: 台式低速离心机(B160A型); 荧光定量PCR仪7500HT; 超低温冰箱; 无菌操作台 Steril CARD III Advance; 台式微型离心机(Microfuge18).

### 1.2 方法

1.2.1 生物信息分析: 在GEO(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)<sup>[8,9]</sup>和TCGA(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)<sup>[10]</sup>数据库中分析*CMTM3*基因的差异表达情况. *CMTM3*差异表达选取GEO数据库中2个芯片数据集GSE93415和GSE99415, 差异筛选条件为表达*CMTM3*表达上调或下调2倍及以上(Log2FC>1), 同时 $P<0.05$ . 采用microRNA靶基因在线预测软件Targetscan ([http://www.targetscan.org/vert\\_72/](http://www.targetscan.org/vert_72/))<sup>[11]</sup>, 预测*CMTM3*上游靶基因.

1.2.2 实时荧光定量PCR: 根据说明书使用Trizol试剂(Invitrogen)从细胞中提取总RNA. 分别用PrimeScriPt RT试剂盒和SYBR Prime-ScriPt-RT-PCR试剂盒进行逆转录(RT)和qRT-PCR. miR125b-5P和*CMTM3*使GAPDH作为内参照物. 结果采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法进行计算. *CMTM3*引物序列为: F:5'-TCTTGCGTGTGAATCTCTTACC-3'; R: 5'-CAGGATCCACATTGGTGTACC-3'.

1.2.3 MTT实验: 培养分别于转染0、24、48、72 h后, 弃去各孔培养基, PBS清洗3次, 加入200  $\mu$ L新鲜完全培养基, 并加入5 mg/mL MTT溶液20  $\mu$ L, 继续将培养板置于37 °C 5%CO<sub>2</sub>培养箱中培养4 h, 4 h后弃去上清, 每孔加入150  $\mu$ L DMSO, 置摇床上低速振荡10 min, 使结晶物充分溶解后, 在酶联免疫检测仪OD490 nm处测量各孔的吸光值, 上机时设置调零孔. 以时间梯度为横坐标(X轴), 吸光值为纵坐标(Y轴)绘制曲线图.

1.2.4 划痕实验: 取对数生长期的细胞, 用0.25%胰蛋白酶消化并吹打成单个细胞, 取六孔板, 将事先处理好的细胞以50%的细胞密度均匀铺与六孔板内, 置于37 °C 5%CO<sub>2</sub>孵箱中培养. 24 h后将小干扰至细胞, 并置于37 °C 5%CO<sub>2</sub>孵箱中培养. 细胞转染24 h后, 采用1000  $\mu$ L枪头在贴壁细胞做垂直的划痕, 然后弃掉培养基并用1×PBS清洗2遍后加入培养基后置于37 °C 5%CO<sub>2</sub>孵箱中培养. 分别在上述细胞划痕后0、24、48 h后采用倒置显微镜观察细胞迁移情况, 并随机记录3个视野下的细胞迁移距离.

1.2.5 双荧光素酶报告实验: 培养GC MKN45细胞, 将构建的miR-125b-5P mimics与PmiR-GLO-*CMTM3*-3'UTR共转染至MKN45细胞中, *CMTM3*基因的3'UTR区克隆至载体肾荧光素酶基因下游位点. 构建结合miR-125b-5P mimics与对照的野生型(WT)报告质粒及

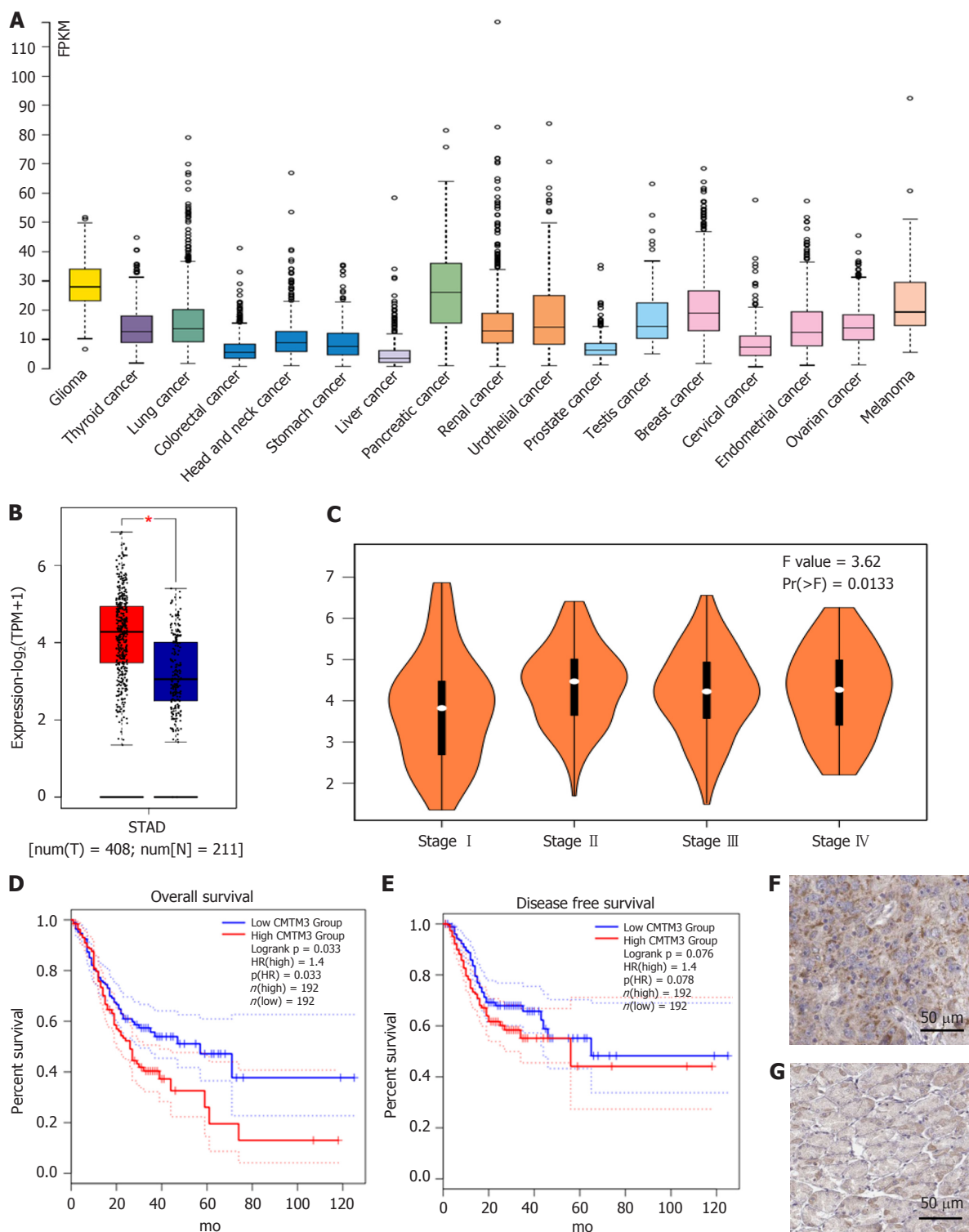


图 1 *CMTM3*基因在多种肿瘤及胃癌中的表达及其与患者预后关系. A: *CMTM3*在人体多种实体肿瘤中的表达情况(数据来源TCGA数据库); B: *CMTM3*在胃癌患者癌组织中的表达水平明显高于癌旁组织, 数据来源TCGA数据库. T: 癌组织. N: 癌旁正常组织; C: 随着胃癌分期的增高, *CMTM3*表达水平增高; D: *CMTM3*高表达患者总生存降低; E: *CMTM3*高表达患者无疾病进展生存降低; F: 免疫组化显示胃癌组织中*CMTM3*高表达; G: 正常胃组织中*CMTM3*低表达.

突变型(MUT)报告质粒. 采用LiPofectamine 3000试剂盒说明, 转染构建好的质粒至MKN45细胞. 转染48 h后, 通过双荧光素酶报告检测系统进行检测.

**统计学处理** 相关统计分析采用R软件完成, 计量资料用mean±SD表示, 组间比较采用*t*检验, 计数资料

采用相对数表示, 行 $\chi^2$ 检验, 双侧 $P < 0.05$ 为差别有统计学意义.

## 2 结果

### 2.1 *CMTM3*基因表达 TCGA数据库中, *CMTM3*基因

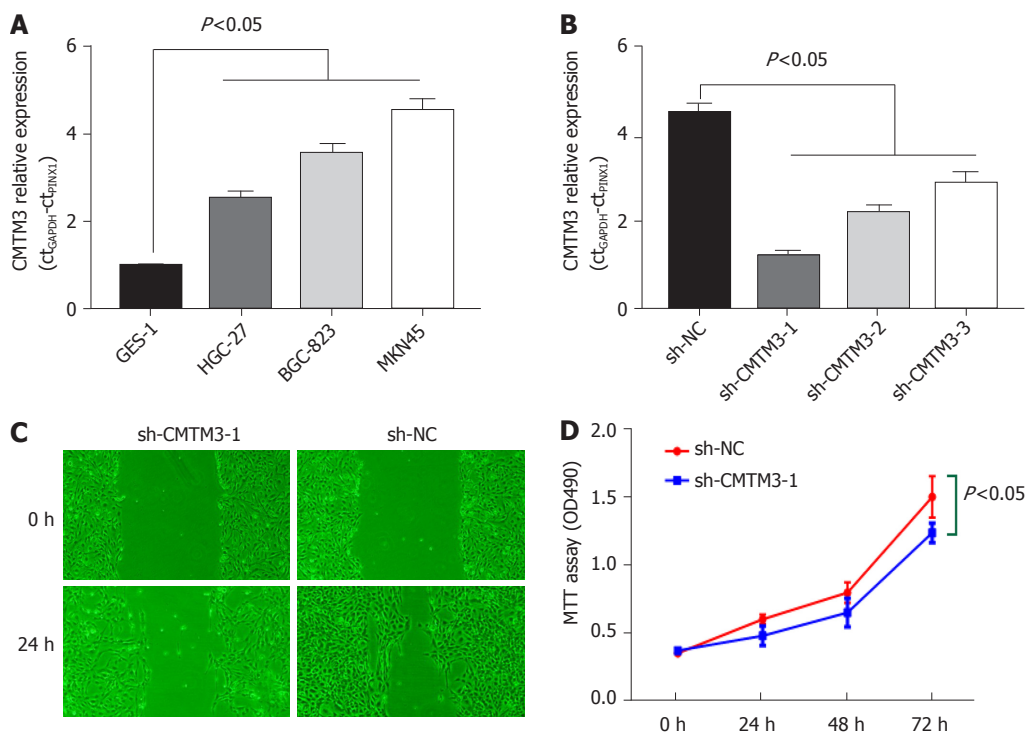


图2 下调*CMTM3*表达后胃癌细胞的迁移和增殖能力减低。A: 不同胃癌细胞系中*CMTM3*表达水平比较; B: 针对*CMTM3*基因序列, 合成3个针对*CMTM3*的小干扰RNA, 转染细胞后判断其下调*CMTM3*基因mRNA表达情况; C: sh-*CMTM3*-1下调MKN45细胞系中*CMTM3*表达后, 细胞迁移能力减低; D: sh-*CMTM3*-1下调MKN45细胞系中*CMTM3*表达后, 细胞增殖能力减低。

mRNA在多种肿瘤及GC中的表达明显上调(图1A); 在GC患者, 癌组织中的*CMTM3*基因mRNA表达水平明显高于癌旁正常胃组织(图1B)。同时, 随着GC患者分期的升高, *CMTM3*基因表达水平也增加(图1C)。预后分析数据来源于TCGA数据库, 高低表达组患者各192例, 随访时间130 mo, 根据*CMTM3*基因mRNA表达水平分为高和低表达组(*CMTM3*表达水平 $\geq$ 中位数为高表达, 反之为低表达), *CMTM3*基因高表达GC患者OS和DFS均低于低表达患者(图1D, E)。免疫组化显示, *CMTM3*基因编码蛋白主要表达于细胞浆和细胞膜, 在癌组织中高表达而在正常胃组织中低表达(图1F, G)。

**2.2 *CMTM3*基因生物学功能** *CMTM3*基因mRNA在不同GC细胞系中的表达水平明显高于正常胃上皮细胞(GES-1), 且有统计学差异( $P < 0.05$ ), MKN45GC细胞中*CMTM3*基因表达的水平最高, 图2A。外源性小干扰RNA(sh-*CMTM3*-1)可显著下调MKN45GC细胞中*CMTM3*基因表达( $P < 0.05$ ), 图2B。sh-*CMTM3*-1下调MKN45GC细胞中*CMTM3*基因表达后, 细胞的迁移能力明显减低( $P < 0.05$ ), 图2C。MTT实验显示, sh-*CMTM3*-1下调*CMTM3*表达后, MKN45GC细胞增殖能力明显下降( $P < 0.05$ ), 图2D。

**2.3 *CMTM3*上游靶基因预测** GEO数据库中下载GC vs 正常胃黏膜差异表达芯片GSE93415和GSE99415, 筛选出差异表达micro12个(图3A, B)。同时采用miRNA靶基

因下线预测软件, 筛选出与上述12个差异表达基因重合的microRNA 3个, 分别为miR-375, miR-125b-5P和miR-135b-5P(图3C, D)。其中miR-125b-5P下调*CMTM3*基因在GC细胞中的表达最为明显( $P < 0.05$ )(图3E)。

**2.4 miR-125b-5P和*CMTM3*表达相关性** miR-125b-5P在正常胃粘膜细胞系中表达水平明显高于GC细胞系( $P < 0.05$ ), 图4A。GC患者癌组织中miR-125b-5P表达水平明显低于癌旁正常组织( $P < 0.05$ ), 图4B。*CMTM3*基因在GC组织中的表达水平明显高于癌旁组织( $P < 0.05$ ), 图4C。GC组织中*CMTM3*与miR-125b-5P表达呈负相关( $r_{\text{Pearson}} = -0.58, P < 0.05$ )。MKN45细胞中, miR-125b-5P可显著下调*CMTM3*基因表达( $P < 0.05$ ), 图4E。荧光素报告酶实验显示miR-125b-5P基因与*CMTM3*基因3'UTR靶向结合, 图4F。

**2.5 miR-125b-5P下调*CMTM3*表达抑制GC细胞增殖和迁移** 在GCMKN45细胞中, miR-125b-5P可显著下调*CMTM3*表达( $P < 0.05$ ), 图5A。MTT实验, 下调*CMTM3*表达后GCMKN45细胞增殖能力明显减低( $P < 0.05$ ), 图5B。划痕实验显示, miR-125b-5P下调*CMTM3*表达后GCMKN45细胞迁移能力也明显下降( $P < 0.05$ ), 图5C。

### 3 讨论

GC是临床上最常见的消化系统恶性肿瘤之一, 也是癌症相关死亡的重要原因, 在所有癌症死亡原因中排第三

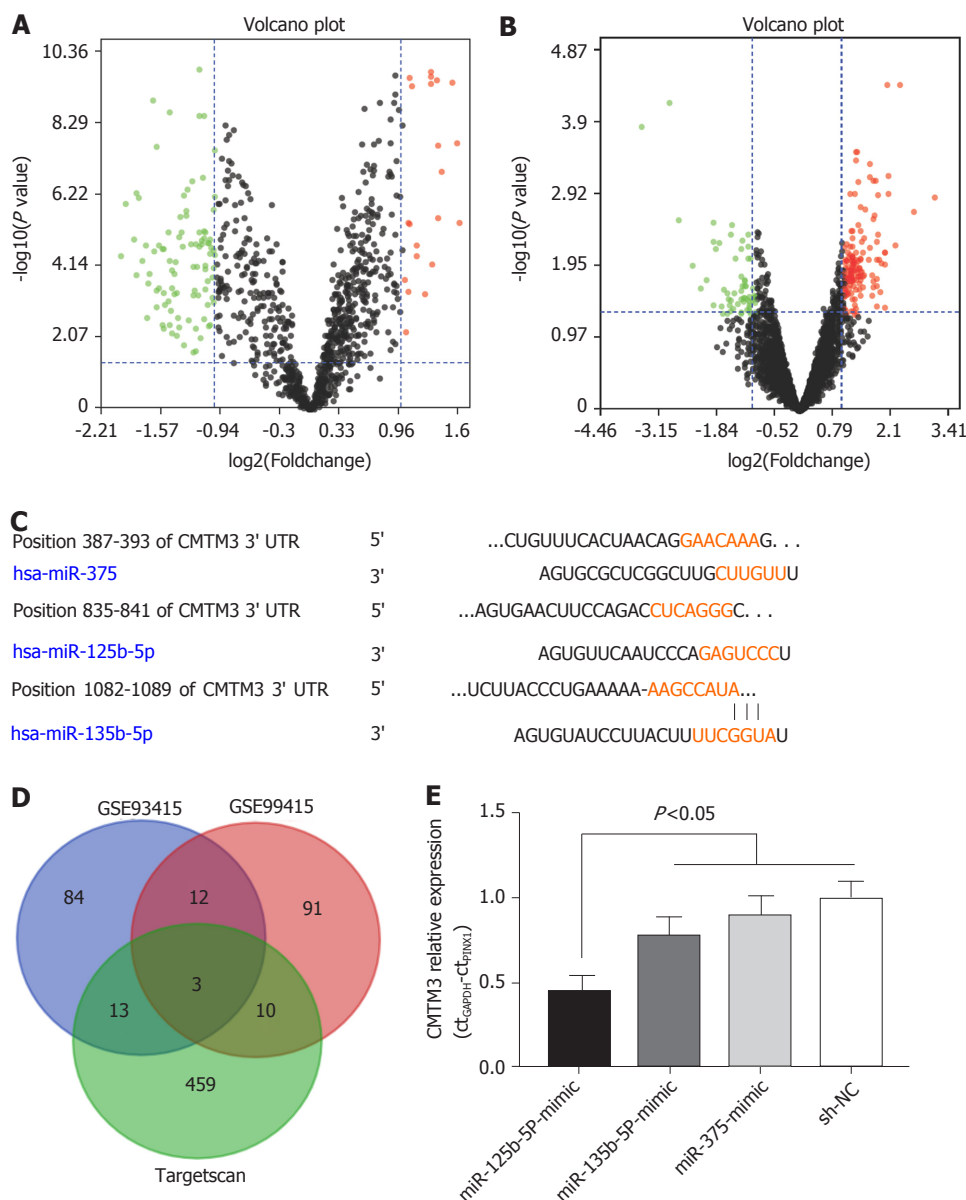


图 3 *CMTM3*上游靶基因预测。A: GSE93415胃癌差异表达microRNA火山图; B: GSE99415胃癌差异表达microRNA火山图; C: GSE93415、GSE99415数据集和Targetscan预测*CMTM3*上游靶基因的Venn图; D: 筛选出的3个共差异表达micrRNA, 分别为miR-375, miR-125b-5P和miR-135b-5P; E: miR-125b-5P下调*CMTM3*基因在胃癌细胞中的表达最为显著。

位置<sup>[12]</sup>。尽管患者接受了外科手术或放化疗, GC患者的预后仍不理想, 晚期患者远期生存率极低。晚期GC患者化疗及放疗效果十分有限, 大多数患者仅能从放化疗中获益很少, 其主要原因为其肿瘤细胞增殖、侵袭的分子机制未能完全明晰<sup>[4,13,14]</sup>。因此, 这里迫切需要更好地了解GC发生发展及增殖等生物学功能的分子机制及其相关信号通路。

*CMTM3*是趋化素样因子家族主要成员, 在多种人体恶性肿瘤中呈现差异表达, 并与细胞的恶性表型有关<sup>[15,16]</sup>。已有研究显示CMTM家族蛋白在肿瘤生长、转移和抗肿瘤免疫中发挥重要作用<sup>[17,18]</sup>。依据既往文献报道, CMTM不同家族成员在不同的肿瘤中的生物学功能

并不完全相同, 甚至在不同的肿瘤中呈现出相反的生物学功能<sup>[19]</sup>。有文献报道, *CMTM3*在前列腺癌中表达水平较低, 进一步下调细胞*CMTM3*表达水平后, 其增长和侵袭能力增强, 提示*CMTM3*在前列腺癌中可能发挥了抑癌基因的作用<sup>[20]</sup>。然而在本研究中, 我们通过生物信息学研究发现, *CMTM3*基因mRNA在大多数人体肿瘤组织中表达水平是上调的, 提示其在人实体肿瘤的发生与发展中可能发挥重要作用。我们设计并合成了针对*CMTM3*的外源性小干扰RNA, 转染GC细胞MKN45后, 细胞的增殖和迁移能力减低, 提示*CMTM3*在GC的增殖和迁移生物学功能方面具有重要作用。进一步我们对相关GC差异表达micorRNA基因芯片数据进行了分析, 并

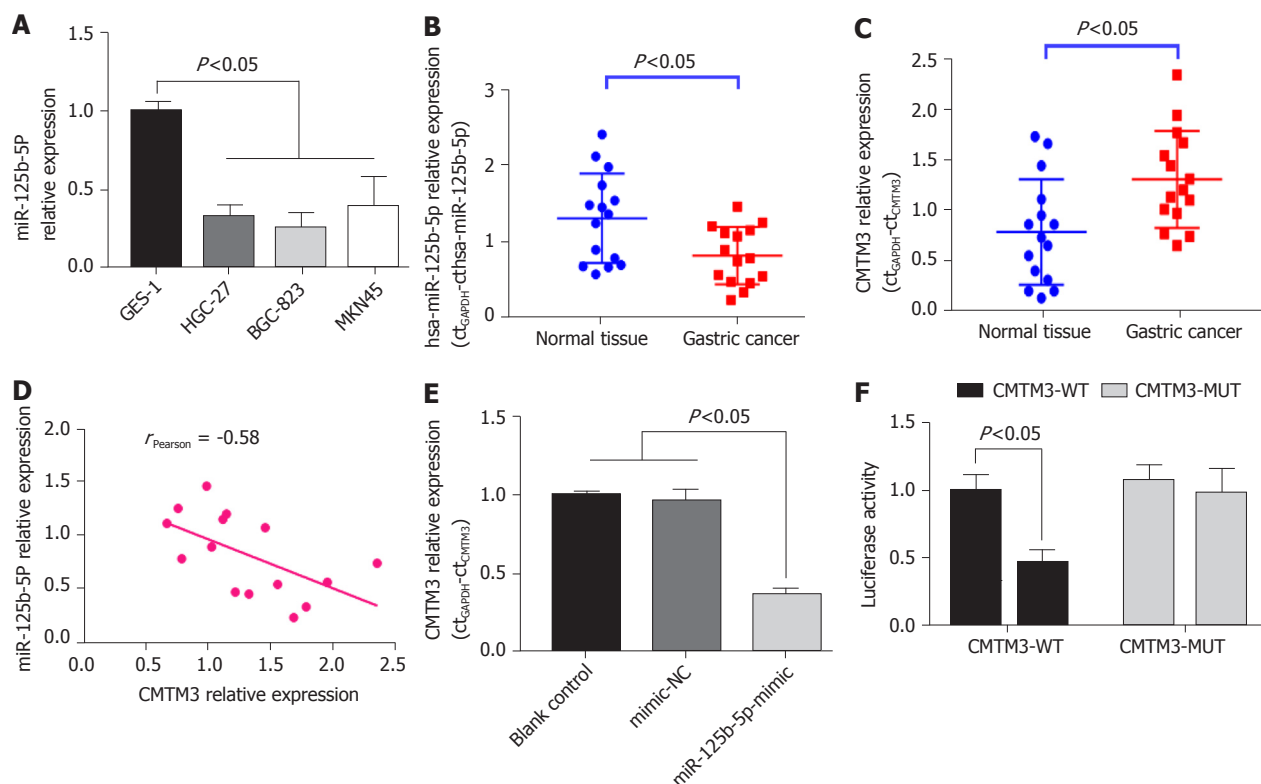


图 4 胃癌细胞系及胃癌组织、正常胃组织中*CMTM3*、miR-125b-5P相对表达水平及相关性。A: miR-125b-5P在各胃癌细胞系中的表达; B: miR-125b-5P在胃癌和正常胃组织中的表达; C: *CMTM3*胃癌和正常胃组织中的表达; D: miR-125b-5P和*CMTM3*在胃癌组织中表达呈负相关; E: miR-125b-5P可显著下调MKN45胃癌细胞中*CMTM3*表达水平; F: 荧光素报告酶实验显示miR-125b-5P基因与*CMTM3*基因3'UTR靶向结合。

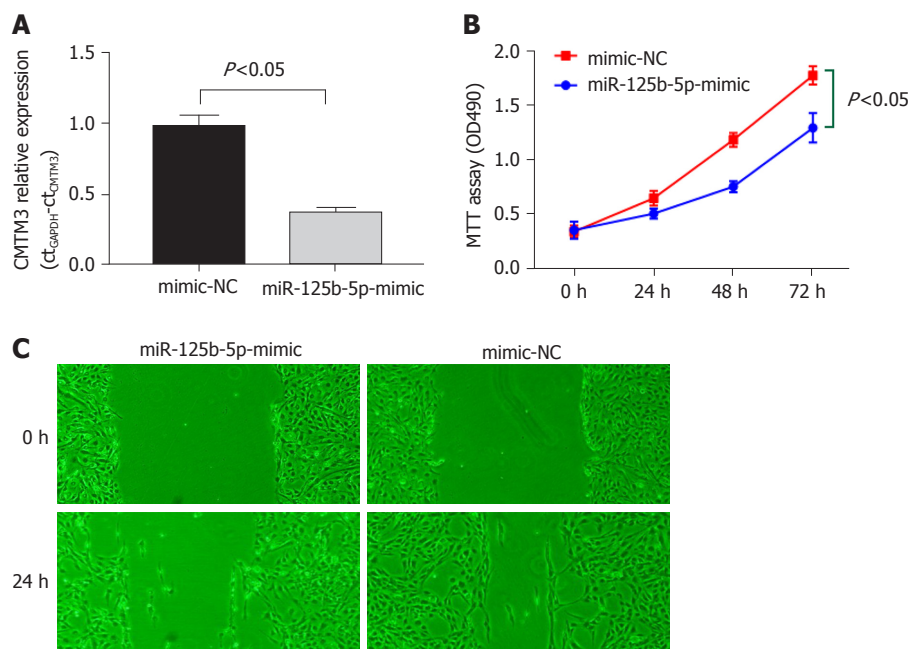


图 5 miR-125b-5P下调*CMTM3*表达抑制胃癌细胞增殖和迁移。A: miR-125b-5P可显著下调MKN45细胞中*CMTM3*表达; B: MTT实验下调*CMTM3*表达后胃癌MKN45细胞增殖能力明显减低; C: 划痕实验显示miR-125b-5P下调*CMTM3*表达后胃癌MKN45细胞迁移能力明显下降。

结合microRNA靶基因在线预测软件证实了miR-125b-5P为*CMTM3*上游重要的靶基因, 并能够下调*CMTM3*在GC细胞中的表达, 并抑制细胞的增殖和迁移能力。

*CMTM3*基因在GC组织及GC细胞株中高表达, 并与GC患者的预后有关。miR-125b-5P可靶向抑制*CMTM3*的表达, 并影响MKN45 GC细胞的增殖和迁移。

miR-125b-5P和*CMTM3*相关信号通路望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点。然而,*CMTM3*在不同肿瘤中的高低表达有差异,其大多数情况下作为抑癌基因发挥作用并在肿瘤组织中低表达。但*CMTM3*在不同肿瘤中也呈现高表达,可能作为癌基因发挥。因此,其确切分子机制并不完全清楚,在不同的肿瘤中可能发挥不同的作用。我们分析了TCGA数据库中的数据,显示期在GC中均为高表达。但由于*CMTM3*不同肿瘤组织中的表达水平存在差异,该基因在其他肿瘤中的作用及生物学功能有待进一步研究。

#### 4 结论

miR-125b-5P靶向调控*CMTM3*基因表达影响GC增殖和迁移能力,并有望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点。

#### 文章亮点

##### 实验背景

胃癌(gastric cancer, GC)是临床常见消化系统恶性肿瘤,然而其发生发展及侵袭转移的确切分子机制仍不完全明晰。*CMTM3*是趋化素样因子家族主要成员,在多种人体恶性肿瘤中呈现差异表达,并与细胞的恶性表型有关。但其上游靶基因及其相关分子调控机制并不十分清楚。

##### 实验动机

本研究目的在于采用生物信息分析结合细胞实验方法探讨*CMTM3*基因在GC中的表达、生物学功能及其潜在的分子调控机制,为后续靶向药物的研发提供新的潜在靶点。

##### 实验目标

探寻*CMTM3*基因在GC细胞系及组织中的表达、及其对GC细胞增殖、迁移和穿膜能力的影响,同时探讨其潜在的分子调控机制。

##### 实验方法

生物信息法分析*CMTM3*基因的差异表达情况,并比较*CMTM3*基因在上皮细胞和多个GC细胞系中表达情况。在GC细胞中转染外源性小干扰下调细胞中*CMTM3*基因表达后评价细胞增殖和迁移能力。预测*CMTM3*上游靶基因,双荧光素酶报告实验验证miR-125b-5P与*CMTM3*靶向调控关系。转染外源性miR-125b-5P-mimic,评价GC细胞增殖和迁移能力的变化。

##### 实验结果

GC组织中的*CMTM3*基因mRNA表达水平明显高于癌旁正常胃组织( $P<0.05$ ),并于预后有关。miR-125b-5p可显著下调GC细胞*CMTM3*表达,并影响细胞的增殖和迁移能力( $P<0.05$ )。

##### 实验结论

miR-125b-5p靶向调控*CMTM3*基因表达影响GC增殖和迁移能力,并有望成为GC预后的分子标志物和潜在治疗靶点。

##### 展望前景

miR-125b-5p靶向抑制*CMTM3*基因的表达,并影响GC患者的预后,有望成为GC靶向药物开发的新靶点及信号通路。

#### 5 参考文献

- 1 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019; 69: 7-34 [PMID: 30620402 DOI: 10.3322/caac.21551]
- 2 Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018; 68: 394-424 [PMID: 30207593 DOI: 10.3322/caac.21492]
- 3 Ramazani Y, Mardani E, Najafi F, Moradinazar M, Amini M. Epidemiology of Gastric Cancer in North Africa and the Middle East from 1990 to 2017. *J Gastrointest Cancer* 2020 [PMID: 33051794 DOI: 10.1007/s12029-020-00533-6]
- 4 Machlowska J, Baj J, Sitarz M, Maciejewski R, Sitarz R. Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies. *Int J Mol Sci* 2020; 21: [PMID: 32512697 DOI: 10.3390/ijms21114012]
- 5 Cavatorta O, Scida S, Miraglia C, Barchi A, Nouvenne A, Leandro G, Meschi T, De' Angelis GL, Di Mario F. Epidemiology of gastric cancer and risk factors. *Acta Biomed* 2018; 89: 82-87 [PMID: 30561423 DOI: 10.23750/abm.v89i8-S.7966]
- 6 Venerito M, Vasapolli R, Rokkas T, Malfertheiner P. Gastric cancer: epidemiology, prevention, and therapy. *Helicobacter* 2018; 23 Suppl 1: e12518 [PMID: 30203589 DOI: 10.1111/hel.12518]
- 7 Wu J, Li L, Wu S, Xu B. CMTM family proteins 1-8: roles in cancer biological processes and potential clinical value. *Cancer Biol Med* 2020; 17: 528-542 [PMID: 32944388 DOI: 10.20892/j.jissn.2095-3941.2020.0032]
- 8 Toro-Domínguez D, Martorell-Marugán J, López-Domínguez R, García-Moreno A, González-Rumayor V, Alarcón-Riquelme ME, Carmona-Sáez P. Imago: integrative gene expression meta-analysis from GEO database. *Bioinformatics* 2019; 35: 880-882 [PMID: 30137226 DOI: 10.1093/bioinformatics/bty721]
- 9 Yao S, Liu T. Analysis of differential gene expression caused by cervical intraepithelial neoplasia based on GEO database. *Oncol Lett* 2018; 15: 8319-8324 [PMID: 29805564 DOI: 10.3892/ol.2018.8403]
- 10 Lan Q, Wang P, Tian S, Dong W. Mining TCGA database for genes of prognostic value in gastric cancer microenvironment. *J Cell Mol Med* 2020; 24: 11120-11132 [PMID: 32818296 DOI: 10.1111/jcmm.15595]
- 11 Agarwal V, Bell GW, Nam JW, Bartel DP. Predicting effective

- microRNA target sites in mammalian mRNAs. *Elife* 2015; 4: [PMID: 26267216 DOI: 10.7554/eLife.05005]
- 12 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020; 70: 7-30 [PMID: 31912902 DOI: 10.3322/caac.21590]
- 13 Eloranta S, Smedby KE, Dickman PW, Andersson TM. Cancer survival statistics for patients and healthcare professionals - a tutorial of real-world data analysis. *J Intern Med* 2020 [PMID: 32656940 DOI: 10.1111/joim.13139]
- 14 Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, Thomas CC, Islami F, Weir HK, Lewis DR, Sherman RL, Wu M, Benard VB, Richardson LC, Jemal A, Cronin K, Kohler BA. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* 2020; 126: 2225-2249 [PMID: 32162336 DOI: 10.1002/cncr.32802]
- 15 Chrifi I, Louzao-Martinez L, Brandt M, van Dijk CGM, Burgisser P, Zhu C, Kros JM, Duncker DJ, Cheng C. CMTM3 (CKLF-Like Marvel Transmembrane Domain 3) Mediates Angiogenesis by Regulating Cell Surface Availability of VE-Cadherin in Endothelial Adherens Junctions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2017; 37: 1098-1114 [PMID: 28428220 DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.308792]
- 16 Yuan W, Liu B, Wang X, Li T, Xue H, Mo X, Yang S, Ding S, Han W. CMTM3 decreases EGFR expression and EGF-mediated tumorigenicity by promoting Rab5 activity in gastric cancer. *Cancer Lett* 2017; 386: 77-86 [PMID: 27867015 DOI: 10.1016/j.canlet.2016.11.015]
- 17 Hu FZ, Yuan WQ, Wang XL, Qin CP, Sheng ZZ, DU YQ, Yin HQ, Xu T. [Knockdown of CMTM3 promotes migration and invasion of PC3 cell in vitro]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016; 48: 594-597 [PMID: 29263495 DOI: 10.3727/096504016X14732523471442]
- 18 Zhang H, Zhang J, Nan X, Li X, Qu J, Hong Y, Sun L, Chen Y, Li T. CMTM3 inhibits cell growth and migration and predicts favorable survival in oral squamous cell carcinoma. *Tumour Biol* 2015; 36: 7849-7858 [PMID: 25946973 DOI: 10.1007/s13277-015-3504-1]
- 19 Delic S, Thuy A, Schulze M, Proescholdt MA, Dietrich P, Bosserhoff AK, Riemenschneider MJ. Systematic investigation of CMTM family genes suggests relevance to glioblastoma pathogenesis and CMTM1 and CMTM3 as priority targets. *Genes Chromosomes Cancer* 2015; 54: 433-443 [PMID: 25931111 DOI: 10.1002/gcc.22255]
- 20 Hu F, Yuan W, Wang X, Sheng Z, Yuan Y, Qin C, He C, Xu T. CMTM3 is reduced in prostate cancer and inhibits migration, invasion and growth of LNCaP cells. *Clin Transl Oncol* 2015; 17: 632-639 [PMID: 25990505 DOI: 10.1007/s12094-015-1288-9]

科学编辑: 张砚梁 制作编辑: 张砚梁



ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 © 2021 Baishideng Publishing Group Inc.  
All rights reserved.

• 消息 •

## 《世界华人消化杂志》性质、刊登内容及目标

**本刊讯** 《世界华人消化杂志》[国际标准刊号ISSN 1009-3079 (print), ISSN 2219-2859 (online), DOI: 10.11569, *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi/World Chinese Journal of Digestology*], 是一本由来自国内31个省、市、自治区、和香港特别行政区和719位胃肠病学和肝病学专家支持的开放存取的同行评议的半月刊杂志, 旨在推广国内各地的胃肠病学和肝病学领域临床实践和基础研究相结合的最具有临床意义的原创性及各类评论性的文章, 使其成为一种公众资源, 同时科学家、医生、患者和学生可以通过这样一个不受限制的平台来免费获取全文, 了解其领域的所有的关键的进展, 更重要的是这些进展会为本领域的医务工作者和研究者服务, 为他们的患者及基础研究提供进一步的帮助。

除了公开存取之外, 《世界华人消化杂志》的另一大特色是对普通读者的充分照顾, 即每篇论文都会附带有一组供非专业人士阅读的通俗易懂的介绍大纲, 包括实验背景、实验动机、实验目标、实验方法、实验结果、实验结论、展望前景。

《世界华人消化杂志》报道的内容包括食管、胃、肠、肝、胰肿瘤, 食管疾病、胃肠及十二指肠疾病、肝胆疾病、肝脏疾病、胰腺疾病、感染、内镜检查法、流行病学、遗传学、免疫学、微生物学, 以及胃肠道运动对神经的影响、传递、生长因素和受体、营养肥胖、成像及高科技技术。

《世界华人消化杂志》的目标是出版高质量的胃肠病学和肝病学领域的专家评论及临床实践和基础研究相结合具有实践意义的文章, 为内科学、外科学、感染病学、中医药学、肿瘤学、中西医结合学、影像学、内镜学、介入治疗学、病理学、基础研究等医生和研究者提供转换平台, 更新知识, 为患者康复服务。



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton,  
CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**https://**[www.wjgnet.com](https://www.wjgnet.com)



ISSN 1009-3079

